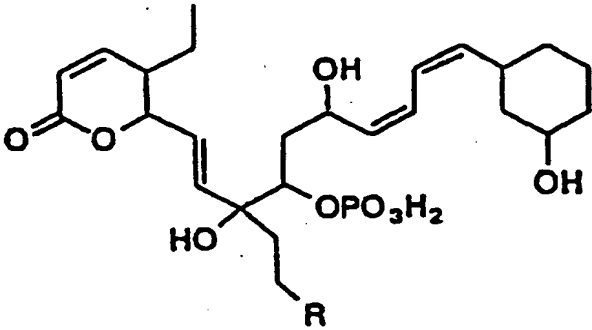


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

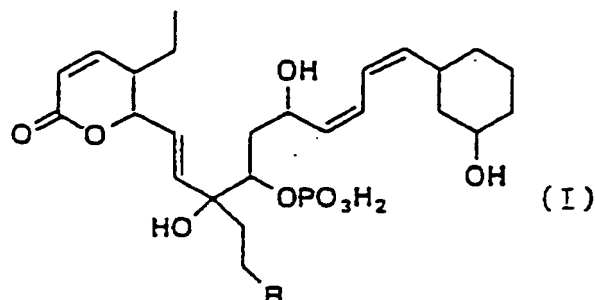


<p>(51) 国際特許分類 C07F 9/655, A61K 31/665</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/14704</p> <p>(43) 国際公開日 1997年4月24日(24.04.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03008</p> <p>(22) 国際出願日 1996年10月17日(17.10.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/268644 1995年10月17日(17.10.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 齊藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市稲葉町18-7-301 Osaka, (JP) 北島安雄(KITAJIMA, Yasuo)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市松ヶ本町2-32-403 Osaka, (JP) 岩澤律夫(IWASAWA, Norio)[JP/JP] 〒520-21 滋賀県大津市大江4-31-13-505 Shiga, (JP) 三浦健寿(MIURA, Kenju)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市上野西4-2-56 Osaka, (JP) 春山宗忠(HARUYAMA, Munetada)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町山崎1-9-5-206 Osaka, (JP)</p>		<p>端野純子(HASHINO, Junko)[JP/JP] 〒615 京都府京都市西京区川島松園町28 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyoza et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: REMEDIES FOR THROMBOCYTOPENIA</p> <p>(54)発明の名称 血小板減少症治療薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; remedies for thrombocytopenia containing the same as the active ingredient; intermediates for the synthesis of the same; and a process for producing the same, wherein R represents -NHCHR₁R₂, -N(CHR₁R₂)₂, -N(CHR₁R₂)CHR₃R₄, -N⁺(CHR₁R₂)₃, -N⁺(CHR₁R₂)₂CHR₃R₄ or -N⁺(CHR₁R₂)(CHR₃R₄)CHR₅R₆ (wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ represent each hydrogen, etc., or CHR₁R₂, CHR₃R₄ or CHR₅R₆ may form cyclic alkyl).</p>		

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

一般式 (I) :



[式中、Rは基 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-N(CHR_1R_2)_2$ 、 $-N(CHR_1R_2)CHR_3R_4$ 、 $-N^+(CHR_1R_2)_3$ 、 $-N^+(CHR_1R_2)_2CHR_3R_4$ または $-N^+(CHR_1R_2)(CHR_3R_4)CHR_5R_6$ 、

(ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は水素原子等を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。)を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩、およびそれらを有効成分とする血小板減少症治療薬、ならびにそれらの合成中間体およびその製造方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バ베이ラ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GU	グアム	UA	ウクライナ	TD	チャド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CC	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CI	コート・ジボアール	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CN	中国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明細書

血小板減少症治療薬

技術分野

- 5 本発明は新規な 2-ピラノン誘導体およびその薬理上許容される塩、それらを有効成分とする血小板減少症治療薬に関する。さらにはそれらの合成中間体およびその製造方法に関する。

背景技術

- 10 血小板減少症は、免疫異常あるいは骨髄を傷害する転移性腫瘍、結核、白血病などに伴ったり、あるいは化学物質の使用または放射線療法などの原因によって引き起こされる疾患であって、悪化すると身体各所での出血をもたらし、死に至ることもある深刻な疾患である。

- 15 血小板減少症の治療方法としては、現在のところ、血小板輸血による対症療法のみが確実な方法であると考えられており、血小板自体の増加をもたらす治療薬の開発が求められている。

これに対して、近年インターロイキン-6、インターロイキン-11、白血球遊走阻止因子 (LIF) などのサイトカイン類が血小板増加作用を示すことが報告されている (Ishibashi et al., Blood, 74:1241-1244, 1989; Asano et al., Blood, 75:1602-1605, 1990; 岡田全司ら、血液・腫瘍科、22:23-31、1991)。

- 20 しかしながら、これらのサイトカインは生体内で各種の細胞によって産生が調節、制御されており、これを生体外から投与した場合には、調節のバランスがくずれ、その結果例えば肝臓傷害などの重症な副作用を生じる。

- また、トロンボポエチン (TPO) と称するタンパク質が巨核球および血小板を増加する因子であることが最近示唆されている (例えば Sauvage et al., Nature, 369:533-538, 1994) が、未だ臨床効果は確認されていない。

一方、血小板数を増加する低分子化合物として、ムラミルジペプチドなどの誘導体が知られている (Nakajima et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 41:60-65, 1989)。これらの誘導体は単球やマクロファージを活性化し、インターロイキン-6 を産生させることによって、血小板を増加させると考えられている。しか

しながら、ムラミルジペプチドなどの誘導体の投与は同時にマクロファージの活性化に基づくその他の生理活性を引き起こし、発熱などの副作用の起ることが報告されている（日本医学放射線学会誌、48(4):514、1988）。

また、本願発明の化合物と構造上近い化合物としては、特開平1-30489
 5 3号、特開平2-186号および The Journal of Antibiotics, 42:1331-1343, 1989 に、ストレプトミセス属の放線菌の代謝産物として得られた2-ピラノン誘導体があり、該化合物は植物病原カビに対する抗菌作用と白血病細胞に対する細胞毒性を有することが報告されている。

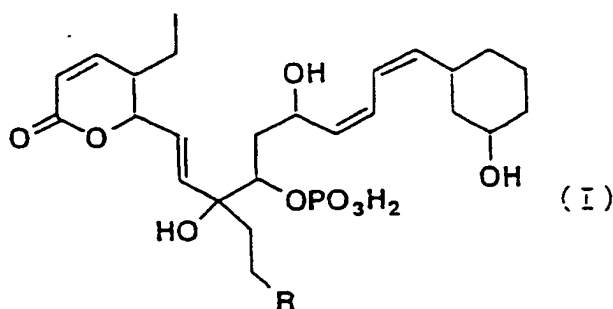
さらに、マウスにおいて血小板増加作用を示す化合物として、特開平5-21
 10 3758号および特開平7-2886号に2-ピラノン誘導体が記載されている。しかしながら、これらの化合物は安全性の面で必ずしも満足できる化合物ではない。

本発明の目的は、上述した従来技術の欠点を克服し、安全かつ血小板自体の増加作用を有する化合物を提供することである。

15 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の化合物について鋭意研究を行ったところ、新規な2-ピラノン誘導体がマウスにおいて血小板増加作用を有し、かつ毒性も低いことを見いだして本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式 (I) :



20 [式中、Rは基-NHCHR₁R₂、-N(CHR₁R₂)₂、-N(CHR₁R₂)CHR₃R₄、-N⁺(CHR₁R₂)₃、-N⁺(CHR₁R₂)₂CHR₃R₄または-N⁺(CHR₁R₂)(CHR₃R₄)CHR₅R₆（ここでR₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリ

- ール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリアル基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基
- 5 により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ を示す場合、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 と CHR_5R_6 はそれぞれ異なる基を示す。)を示す。]
- 10 で表される化合物またはその薬理上許容される塩、およびそれらを有効成分とする血小板減少症治療薬、ならびにそれらの合成中間体およびその製造方法を提供する。

- 本発明の2-ピラノン誘導体(I)において、好ましい R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 の例には以下のものが含まれる。アルキル基としては、メチル基、
- 15 エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基のような直鎖または分枝鎖の低級アルキル基、アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分枝鎖の低級アルケニル基等が、アリアル基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、ク
- 20 メニル基、ナフチル基のような炭素数6~10のアリアル基等が、またアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数7~24のアラルキル基等が挙げられる。また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 が形成する環状アルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基
- 25 のような単環または多環のアルキル基等が挙げられる。なお、本明細書中において、低級とは、特に言及がない限り、好ましくは炭素数1~8、特に好ましくは炭素数1~4を意味する。

上記のアルキル基、アルケニル基、アリアル基またはアラルキル基の置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ

基、エトキシ基、プロポキシ基等の低級アルコキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の低級アルキルアシルオキシ基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の低級アルキルアシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、
5 シアノ基、およびピロリル基、ピリジル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基（例えば、4 H-1, 2, 4-トリアゾリル基等）、テトラゾリル基（例えば、1 H-テトラゾリル基、2 H-テトラゾリル基等）、フリル基、チオフェニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、
10 インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基等の好ましくは不飽和単環式複素環基である複素環基が挙げられる。なお、上記複素環基は炭素原子で結合していてもよく、また窒素原子で結合し、分子内四級塩を形成していてもよい。

本発明の2-ピラノン誘導体（I）は、例えば、ナトリウム、カリウムなどの
15 アルカリ金属や、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属のような無機金属；リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸；またはアンモニウムなどの有機アミンなどとの薬理上許容される無毒性の塩の形で使用することができる。

さらに、本発明の2-ピラノン誘導体（I）は、薬理上許容される無毒性の酸付加塩の形で使用することができる。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸
20 塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができるが、これらに限定されない。

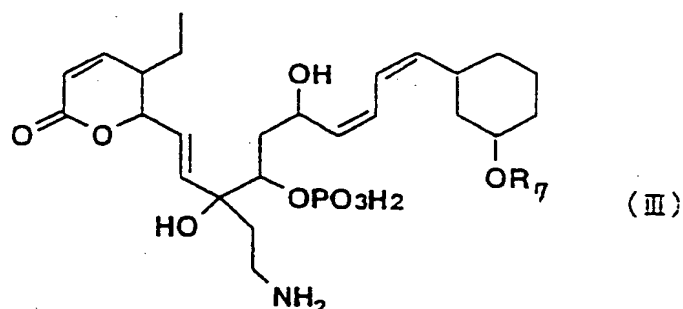
本発明の2-ピラノン誘導体（I）およびその合成中間体である後述する一般
25 式（II）で表される化合物は、種々の異性体を有するが、本発明においてはこれら異性体および異性体の混合物をすべて含む。

発明を実施するための最良の形態

本発明の2-ピラノン誘導体（I）は、N-アルキル化反応とエステル加水分解反応を組み合わせることによって製造することができる。N-アルキル化反

- 応としては、例えば、精密有機合成（高野誠一、小笠原国郎、南光堂、1983年）に記載されているような、1）ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステルおよびアルキル硫酸に対するアミンの求核置換反応、2）還元剤の存在下、アルデヒドあるいはケトンとアミンとの還元的アルキル化反応が挙げられる。
- 5 エステルの加水分解反応としては、例えば、特開平7-2886号に記載されているような、1）エステラーゼ、リパーゼなどの加水分解酵素を用いた加水分解反応、2）水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いた加水分解反応を挙げることができる。より好ましくは、ケトンまたはアル
- 10 デヒドと還元剤の存在下での還元的アルキル化反応、またはハロゲン化アルキルに対するアミノ基の求核置換反応および加水分解酵素または塩基による加水分解反応を組み合わせ、以下に示す工程AからIに従い製造することができる。

工程A：一般式（III）：



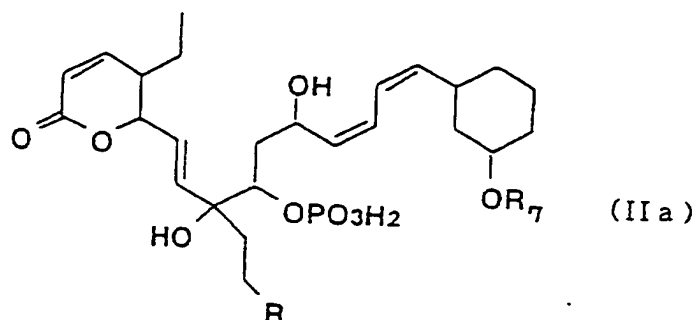
（式中、 R_7 はアシル基を示す）

で表される化合物の1つまたは混合物を、還元剤の存在下に、一般式：



- （式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、
- 15 アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1または
- 20 はそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 R_1 と R_2 または R_3 と R_4 は一緒になってアルキレン基を形成していてもよい。ただし、 R_1COR_2 と R_3COR_4 は異なる。）

のケトンまたはアルデヒドと還元的アルキル化反応を行うことによって、
一般式 (IIa) :

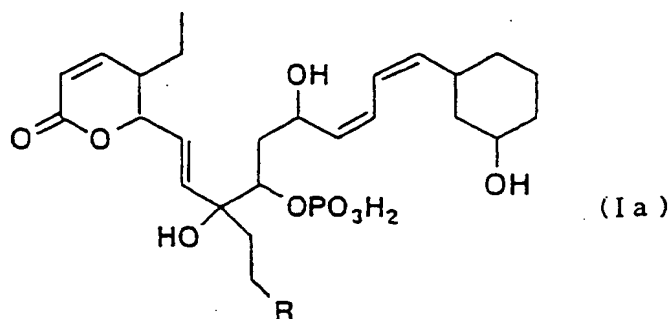


[式中、Rは基-NHCHR₁R₂、-N(CHR₁R₂)₂または-N(CHR₁R₂)
2) CHR₃R₄ (ここでR₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じである。ただし、
Rが-N(CHR₁R₂)CHR₃R₄を示す場合、CHR₁R₂とCHR₃R₄は異な
5 る基を示す。)を示し；そしてR₇は前記と同じである。]

で表される化合物を製造することができる。

化合物 (III) において、アシル基とは、有機基の炭素原子にカルボニル基が
結合したものである。アシル基の好ましい例において有機基は、炭素数1～15
の直鎖、分枝鎖または単環もしくは多環の環状の脂肪族基であり、さらに好まし
10 い例としては、ブチリル基、イソブチリル基、イソバレリル基、2-メチルブチ
リル基、4-メチルバレリル基、シクロヘキサンカルボニル基、4-メチルヘキ
サノイル基、5-メチルヘキサノイル基、6-メチルヘプタノイル基、シクロヘ
キシルエチルカルボニル基、オクタノイル基、6-メチルオクタノイル基、7-
メチルオクタノイル基が挙げられる。

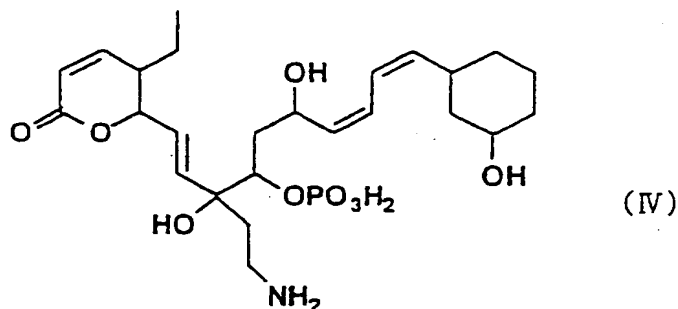
15 工程B : 化合物 (IIa) に、1) ブタ肝臓エステラーゼ、リパーゼなどの加水分解酵素、あるいは2) 水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いてエステル加水分解反応を行い、一般式 (Ia) :



[式中、Rは基-NHCHR₁R₂、-N(CHR₁R₂)₂または-N(CHR₁R₂)CHR₃R₄(ここでR₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じである。)を示す。]

で表される目的化合物を製造することができる。

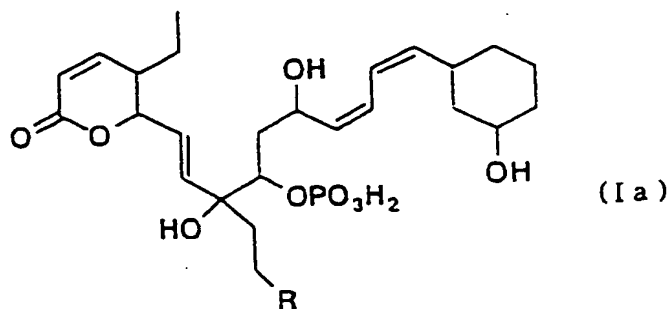
- 5 工程C：化合物(III)を工程Bと同様の方法で加水分解して式(IV)：



で表される化合物を製造することができる。

工程D：化合物(IV)を工程Aと同様の方法で還元的アルキル化を行い、目的化合物(Ia)を製造することができる。

工程E：一般式(Ia)：

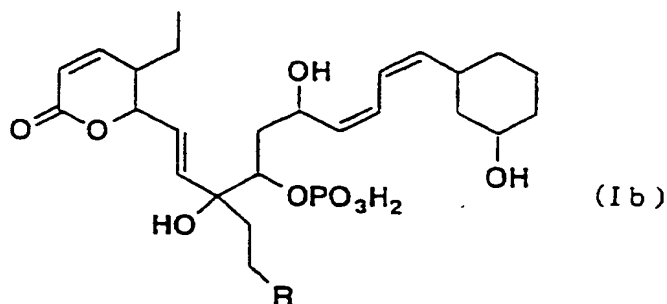


[式中、Rは基-NHCHR₁R₂、-N(CHR₁R₂)₂または-N(CHR₁R₂)CHR₃R₄(ここでR₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じである。)を示す。]

]

- で表される化合物を、一般式 R_1R_2CHX 、 R_3R_4CHX および／または R_5R_6CHX [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じであり、 R_5 および R_6 は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた 1 またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、 R_1R_2CHX 、 R_3R_4CHX と R_5R_6CHX はそれぞれ異なり；そして X はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式 (I b) :

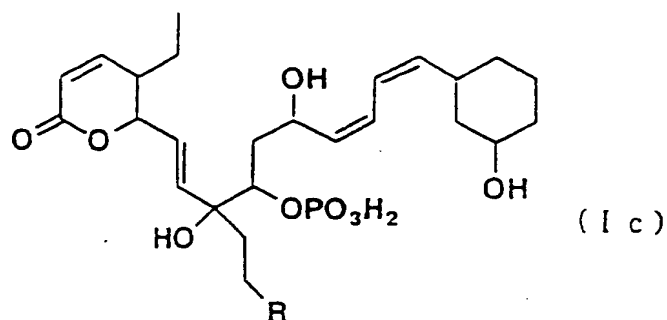


- [式中、 R は基 $-N^+(CHR_1R_2)_3$ 、 $-N^+(CHR_1R_2)_2CHR_3R_4$ または $-N^+(CHR_1R_2)(CHR_3R_4)CHR_5R_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記と同じである。) を示す。]

で表される目的化合物を製造することができる。

- 工程 F : 化合物 (IV) を、一般式 R_1R_2CHX (式中、 R_1 および R_2 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた 1 またはそれ以上の置換基により置換された基を

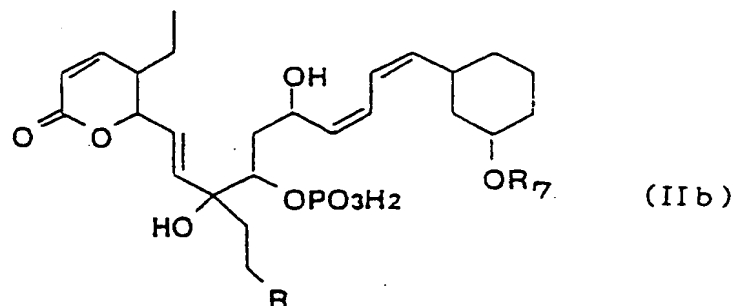
示し、また、 CHR_1R_2 は環状アルキル基を形成していてもよい。)で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式(Ic) :



[式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ (ここで R_1 および R_2 は前記と同じである。)を示す。]

5 で表される目的化合物を製造することができる。

工程G : 化合物(IIa)を工程Eと同様の方法を用いて一般式(IIb) :

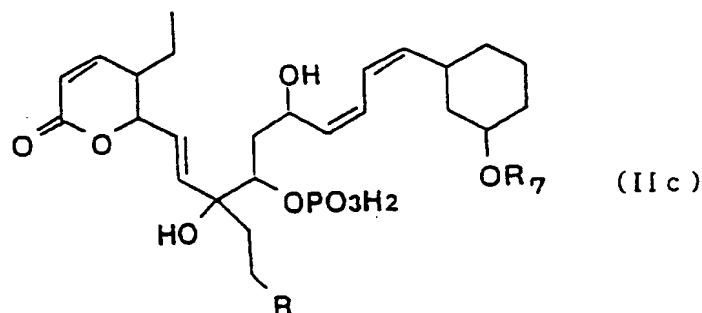


[式中、Rは基 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記と同じである。)を示し;そして R_7 は前記と同じである。]

10

で表される化合物を製造することができる。

工程H : 化合物(III)を工程Fと同様の方法を用いて一般式(IIc) :



[式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ (ここで R_1 および R_2 は前記と同じである。)を示し；そして R_1 は前記と同じである。]

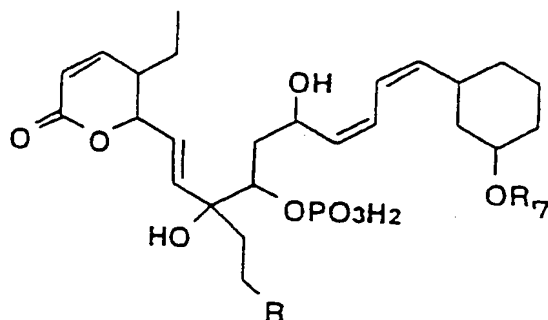
で表される化合物を製造することができる。

- 5 工程 I : 化合物 (II b) を工程 B と同様の方法で加水分解して目的化合物 (I b) を製造することができる。同様の方法で化合物 (II c) から目的化合物 (I c) を製造することができる。

- 10 なお、工程 E および工程 G は、それぞれ工程 D または B および工程 A で得られた化合物 (I a) および化合物 (II a) を単離することなく、そのまま反応を行って実施してもよい。

上述した本発明の製造方法を以下のチャートにまとめて示す。

チャート1



(Ⅲ) $R = \text{NH}_2$, $R_7 = \text{アシル基}$

工程A.

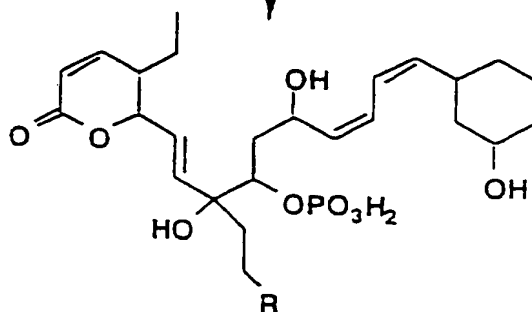
工程C

(II a) $R = \text{NHCHR}_1\text{R}_2$,
 $\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$,
 $\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$
 $R_7 = \text{アシル基}$

(Ⅳ) $R = \text{NH}_2$
 $R_7 = \text{H}$

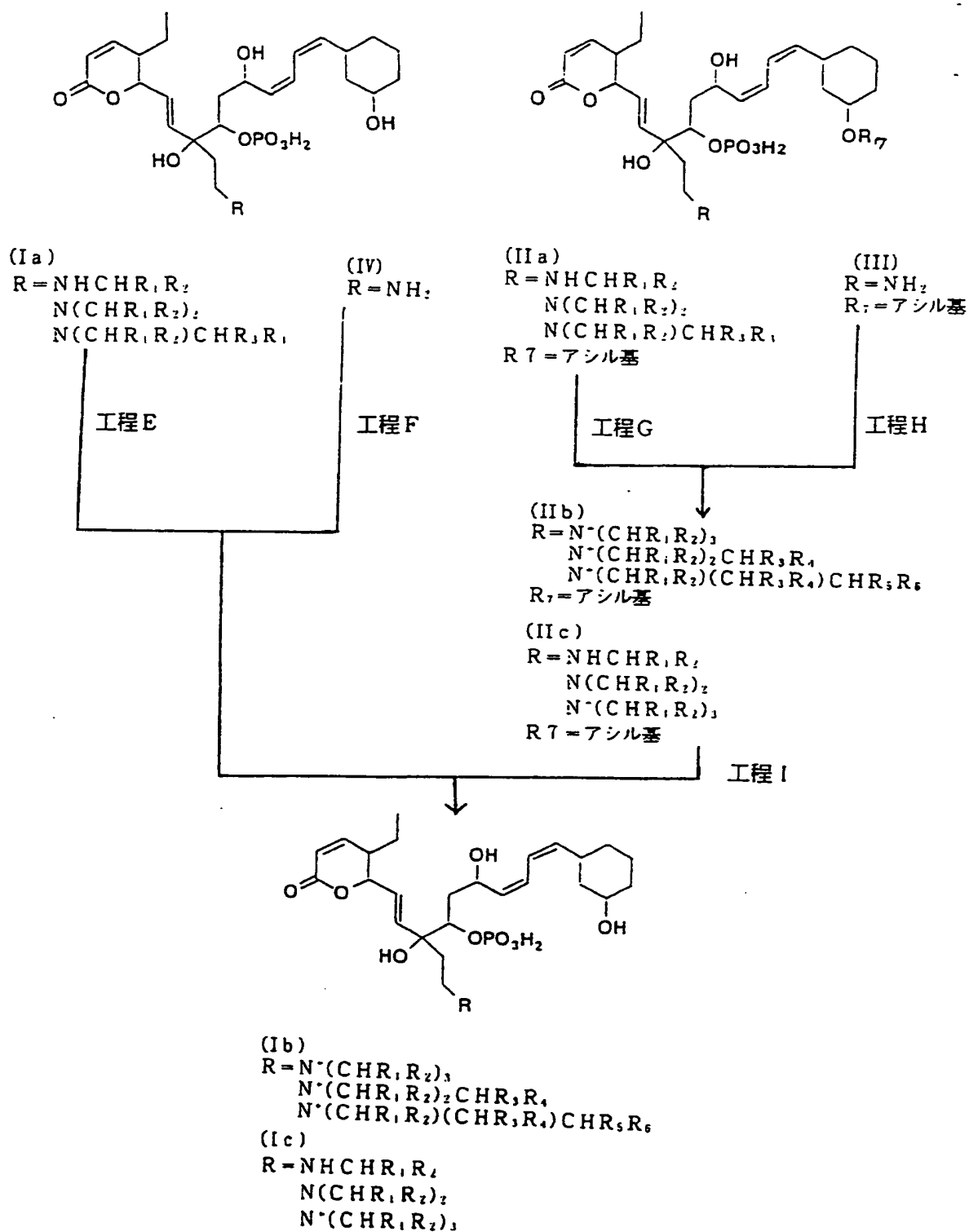
工程B

工程D



(I a) $R = \text{NHCHR}_1\text{R}_2$,
 $\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$,
 $\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$

チャート2



なお、上記の製造工程における原料化合物である一般式 (III) の 2-ピラノン誘導体はいずれも公知であり、例えば、J. Antibiotics. 42:1019-1036, 1989 および特開平 1-304893 号、特開平 5-213758 号に開示されている。また、式 (IV) の 2-ピラノン誘導体は、当初抗菌活性を報告された化合物であつたが (第 17 回日本農薬学会大会要旨集、p. 39 (1992))、近年血小板増加作用が検討された (特開平 7-2886 号) 公知化合物である。

上記工程中における N-アルキル化反応を、還元的アルキル化反応によって行うには、原料化合物 (III) または (IV) を溶媒中、原料化合物の 1 モルに対し、好ましくは 1~5 モルの一般式 R_1COR_2 または R_3COR_4 のケトンまたはアルデヒドと、好ましくは 0.6~2 モルの還元剤、好ましくは水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウムやギ酸などの存在下に、反応させることにより実施できる。使用できる溶媒としては、反応を阻害せず原料化合物を溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、水などが挙げられ、これらの混合物を使用してもよい。また、場合により、反応の効率を上げるために、無水アルコールや塩酸などの酸アルコール溶液を添加してもよい。反応温度は、使用する溶媒、還元剤、原料などにより異なるが、 0°C ~ 40°C が好ましい。また、反応時間は、使用する溶媒、還元剤、原料などにより異なるが、通常 30 分~72 時間である。反応終了後、生成物を得るには、溶媒を留去し、残渣の溶液をセップパック C18 (WATERS 社) などのカラムに吸着させ、メタノールなどの溶媒で溶出し、必要に応じてカラムクロマトグラフィーで分画した後、凍結乾燥する。なお、原料化合物 (III) または (IV) と一般式 R_1COR_2 または R_3COR_4 のケトンまたはアルデヒドとの反応においては、反応親和性を考慮して 2 段階の反応を用いてもよい。

アミノ基の求核置換反応は、塩基の存在下または非存在下に、ハロゲン化アルキルの試薬と原料化合物 (Ia)、(IIa)、(III) または (IV) を不活性溶媒中反応させることにより実施できる。塩基としては例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の金属塩基や、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、

5 ピリジン等の有機塩基が用いられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応温度は10℃～100℃が好ましい。また反応時間は使用する溶媒、塩基、原料等により異なるが、通常30分～3日間である。反応終了後、生成物を得るには、通常の方法により反応液から溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィーにて分画精製する。

10 上記製造工程におけるエステルの加水分解反応を加水分解酵素によって行うには、原料化合物(II)または(III)を溶媒中、好ましくはブタ肝臓エステラーゼ、リパーゼ、アセチルエステラーゼ、タカジアスターゼ、コレステロールエステラーゼ(ただし、これに限定されない)などの加水分解酵素と反応させることにより実施できる。使用できる溶媒としては、好ましくは、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類のような有機溶媒とpH6～8の緩衝液との混合溶媒である。反応温度は、使用する酵素により異なるが、10℃～40℃が好ましい。また、反応時間は、使用する溶媒、酵素、原料などにより異なるが、通常12時間～30日間である。反応終了後、生成物を得るには、酵素を除去した反応混合物をセップバックC18などのカラムに吸着させ、メタノールなどの溶媒で溶出し、必要に応じてさらにカラムクロマトグラフィーで分画した後、凍結乾燥する。

15 また、エステルの加水分解反応を塩基によって行うには、原料化合物(II)または(III)を溶媒中、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウムなどのアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物類；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物類のような塩基(ただし、これに限定されない)と反応させることにより実施できる。使用できる溶媒としては、好ましくは、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類のような有機溶媒と水との混合溶媒である。反応温度は、使用する塩基により異なるが、10℃～40℃が好ましい。また、反応時間は、使用する溶媒、塩基、原料などにより異なるが、通常3時間～

5日間である。反応終了後、生成物を得るには、反応液からアセトンなどの水と混和する有機溶媒を減圧留去し、水層を酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、水層をカラムクロマトグラフィーにて分画精製する。

本発明の新規 2-ピラノン誘導体は血小板減少症治療薬として使用しうる。血小板減少症治療薬とは、該薬剤をヒトに投与することにより、体内における血小板産生を誘導し、各種原因による血小板減少症を治療することのできる薬剤をいう。

血小板増加活性の測定は、Ishibashi, T. et al., Blood, 74(4):1241-1244, 1989 に記載の方法またはその修飾法により実施できる。例えば、血小板測定の動物として、例えば C57BL/6 マウスなどのマウス、ラット、イヌまたはサルを用いて、試験薬剤を適当濃度のエタノール生理食塩水溶液またはジメチルスルホキシド（以下、DMSO と略することがある）溶液として腹腔内投与する。投与回数は通常 1 日 1 回または 2 回で 5 ～ 10 日間連続投与し、最終投与から数時間後に眼窩静脈叢より採血し、血小板数を測定する。投与方法としては、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与などいかなる方法でもよい。投与間隔、投与回数、投与日数も試験薬剤により適宜変更しうる。血小板数の測定は、多項目自動血球計数装置（例えば COULTER COUNTER JT 型：COULTER 社製）を用いた電気抵抗法により測定できる。

本発明の新規 2-ピラノン誘導体は種々の形態で投与される。これらには錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与、あるいは注射剤（静脈、筋肉、皮下）、点滴剤、座剤などの非経口投与を含む。これらの各種製剤は、定法に従って本発明の化合物を適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着香料、着色剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などと組み合わせて製剤化することができる。

本発明の化合物の投与量は症状、年齢、体重、投与方法などにより変更でき、適正な投与量は医師により決定されるが、通常は成人に対して 1 日 0.01 mg/kg 体重から 20 mg/kg 体重である。

本発明を以下の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されない。

実施例

実施例 1 : マウス血小板増加作用

C57BL/6 マウス (雄、7 週齢) に、以下の本発明化合物の 1 % DMSO 生理食塩水またはコントロールとして 1 % DMSO 生理食塩水の 0.1 ml を腹腔内に 24 時間毎に、5、7 または 10 日間連続投与し、5 日間投与の場合には最終投与の 72 時間後に、また 7 または 10 日間投与の場合には最終投与の 4 時間後に採血し、血小板数を電気抵抗法により測定した :

6- [3, 6-ジヒドロキシ-3-(2-ジメチルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (後記の実施例 3 に記載の化合物) ;

6- [3-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 7 に記載の化合物) ;

6- [3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-イソプロピルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 9 に記載の化合物) ;

6- [3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-ベンチルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 12 に記載の化合物) ;

6- [3-(2-シクロベンチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 13 に記載の化合物) ;

6- [3-(2-ジエタノールアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカ

トリエニル] - 5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 20 に記載の化合物) ;

6- [3, 6-ジヒドロキシ-10- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (ホスホノキシ) -3- (2-トリメチルアンモニウムエチル) -1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 23 に記載の化合物) ;

6- [3- (2-ジアリルアミノエチル) -3, 6-ジヒドロキシ-10- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (ホスホノキシ) -1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン (実施例 25 に記載の化合物) 。

得られた結果を表 1 に示す。

【表 1】

化合物	投与量 (mg/kg)	投与日数 (日間)	試験動物数 (n)	血小板数 (MEAN ± S. E. × 10 ³ /μl)
コントロール	0	7	8	1070 ± 152
実施例3の化合物	0.03	7	6	1417 ± 159
	0.1	7	7	1486 ± 314
	1.0	7	8	1532 ± 137
コントロール	0	7	8	985 ± 130
実施例3の化合物	0.1	10	8	1280 ± 260
	1.0	10	8	1356 ± 156
コントロール	0	5	8	1048 ± 137
実施例7の化合物	0.03	5	8	1373 ± 76
	0.1	5	8	1686 ± 226
	1.0	5	8	1408 ± 427
コントロール	0	5	8	1065 ± 94
実施例9の化合物	0.03	5	8	1433 ± 125
	0.1	5	8	1818 ± 291
	1.0	5	8	1465 ± 244

コントロール	0	5	8	1015 ± 104
実施例12の化合物	0.03	5	8	1263 ± 99
	0.1	5	8	1623 ± 192
	1.0	5	8	1338 ± 236
コントロール	0	5	8	1015 ± 156
実施例13の化合物	0.03	5	8	1490 ± 108
	0.1	5	8	1765 ± 291
	1.0	5	8	1313 ± 293
コントロール	0	5	8	1057 ± 146
実施例20の化合物	0.03	5	8	1154 ± 138
	0.1	5	8	1325 ± 104
	1.0	5	8	1498 ± 192
コントロール	0	5	8	1050 ± 119
実施例23の化合物	0.1	5	8	1545 ± 294
	1.0	5	8	1513 ± 425
コントロール	0	5	8	1000 ± 82
実施例25の化合物	0.03	5	8	1074 ± 182
	0.1	5	8	1506 ± 209
	1.0	5	8	1133 ± 170

実施例2：毒性試験

C57BL/6マウスを用い、実施例3の本発明化合物を5mg/kg静脈内投与したが、死亡例はなかった。

- 5 実施例3：6-[3,6-ジヒドロキシ-3-(2-ジメチルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノオキシ)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

工程A：6-[10-(3-シクロヘキシルカルボニルオキシ)シクロヘキシル

—3, 6—ジヒドロキシ—3—(2—ジメチルアミノエチル)—4—(ホスホノ
オキシ)—1, 7, 9—デカトリエニル]—5, 6—ジヒドロ—5—エチル—2
H—ピラン—2—オン

- 320 mg (0.5 mmol) の6—[3—(2—アミノエチル)—10—
5 (3—シクロヘキシルカルボニルオキシ)シクロヘキシル—3, 6—ジヒドロキ
シ—4—(ホスホノオキシ)—1, 7, 9—デカトリエニル]—5, 6—ジヒド
ロ—5—エチル—2H—ピラン—2—オンを20 mlのメタノールに溶解し、0.
4 ml (5.0 mM) のホルマリン (35%ホルムアルデヒド水溶液) を加えた。
この溶液に、氷冷下、63 mg (1.0 mM) の水素化シアノ硼素ナトリウムを
10 加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を10 mlの
水に溶解し、セップバックC18に吸着させ、100 mlの水で洗浄後、50 m
lのメタノールで溶出した。メタノール溶出画分を凍結乾燥して得られる320
mgの粗生成物を、高速液体クロマトグラフィー (Develosil Packed Column,
野村化学 (株) 製、 ϕ 50 mm x 300 mm、溶出液: 0.05%トリフルオロ
酢酸を含む水とアセトニトリル混合液) で分取した。目的とするピークを集め、
15 水を加えて2倍量とした後、セップバックC18に吸着させ、100 mlの水で
洗浄後、50 mlのメタノールで溶出した。メタノール溶出画分を凍結乾燥し、
170 mg (50%) の標記化合物を得た。

マスペクトル (SIMS) : $m/z = 668 (M+H)^+$ 、 $690 (M+Na)^+$

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.95 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.02-2.03 (23H, m), 2.26
(2H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 2.86 (6H, s), 3.12 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.31
(1H, m), 4.69 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.45 (1H, m),
5.95-6.19 (3H, m), 6.27 (2H, m), 7.07 (1H, m)

- 工程B : 6—[3, 6—ジヒドロキシ—3—(2—ジメチルアミノエチル)—1
25 0—(3—ヒドロキシシクロヘキシル)—4—(ホスホノオキシ)—1, 7, 9
—デカトリエニル]—5, 6—ジヒドロ—5—エチル—2H—ピラン—2—オン
50 mg (0.07 mmol) の上記工程Aで合成した化合物を18 mlの0.
05M KH_2PO_4 — NaOH 緩衝液 (pH 7.0) と2 mlのメタノールに溶
解し、0.5 mlのブタ肝臓由来エステラーゼ懸濁液 (30 mg/3 ml) を加

えて37℃で一晩振とうした。酵素を除去した反応混合物をセップバックC18に吸着させ、10mlの水で洗浄後、10mlのメタノールで溶出した。メタノール溶出画分を凍結乾燥し、39mg(100%)の標記化合物を得た。

マスペクトル(FAB-MS): $m/z = 556$ (M-H)⁺

- 5 ¹H NMR (CD₃OD, δ): 0.96 (3H, t, J=7.2Hz), 1.02-2.02 (14H, m), 2.28 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.85 (6H, s), 3.11 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.95-6.08 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

- 10 工程C: 6-[3-(2-アミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

- 56mg (0.09mmol) の6-[3-(2-アミノエチル)-10-(3-シクロヘキシルカルボニルオキシ)シクロヘキシル-3, 6-ジヒドロキシー-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オンを用いて、工程Bに記載したのと同様の方法で46mg (97%)の標記化合物を製造した。

- 15 工程D: 6-[3, 6-ジヒドロキシー-3-(2-ジメチルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン
- 20 50mg (0.09mmol) の工程Cで得られた化合物を用いて、工程Aに記載したのと同様の方法で30mg (66%)の標記化合物を製造した。

- 25 実施例4: 6-[3-(2-ベンジルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

90mg (0.17mmol) の実施例3の工程Cで得られた化合物と、21mg (0.2mmol) のベンズアルデヒドを用いて、実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で20mg (20%)の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 618$ (M-H)⁻

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.02-2.00 (13H, m), 2.26 (1H, m), 2.55 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.07 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.92-6.03 (3H, m), 6.26 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.47 (5H, m)

実施例5 : 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-オクチルアミノエチル)-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

90mg (0.17mmol) の実施例3の工程Cで得られた化合物と、26mg (0.2mmol) のオクチルアルデヒドを用いて、実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で50mg (46%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 640$ (M-H)⁻

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.94 (3H, m), 0.98 (3H, m), 1.02-2.00 (25H, m), 2.21 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.94-6.08 (3H, m), 6.26 (2H, m), 7.09 (1H, m)

20 実施例6 : 製剤例

実施例3によって得られた化合物 (4g) およびマンニトール (50g) を、ポリエチレングリコール400を30% (W/W) 含む注射用蒸留水 (100ml) に溶解し、滅菌濾過後アンプルに1mlずつ分注し、注射剤を製造した。

25 実施例7 : 6-[3-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン
160mg (0.30mmol) の実施例3の工程Cで得られた化合物と、40 μ l (0.73mmol) のアセトアルデヒドを用いて実施例3の工程Aに記載

載したのと同様の方法で35mg(20%)の標記化合物を製造した。

マススペクトル(FAB-MS): $m/z = 586$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ): 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.00-2.00 (19H, m), 2.27 (1H, m), 2.55 (2H, m), 3.07 (1H, m), 3.21 (5H, m), 3.54 (1H, m), 4.31 (1H, m),
 5 4.94 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.97-6.03 (3H, m), 6.24 (2H, m), 7.08 (1H, m)

実施例8: 6-[3, 6-ジヒドロキシ-3-(2-ジプロピルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

160mg(0.30mmol)の実施例3の工程Cで得られた化合物と、65 μl (0.91mmol)のプロピオアルデヒドを用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で76mg(41%)の標記化合物を製造した。

15 マススペクトル(FAB-MS): $m/z = 614$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.02 (9H, m), 1.10-2.00 (17H, m), 2.31 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.30 (5H, m), 3.54 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.97-6.03 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.07 (1H, m)

20

実施例9: 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-イソプロピルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

25 160mg(0.30mmol)の実施例3の工程Cで得られた化合物と、27 μl (0.36mmol)のアセトンを用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で40mg(23%)の標記化合物を製造した。

マススペクトル(FAB-MS): $m/z = 572$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ): 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.00-2.00 (20H, m), 2.22

(1H, m), 2.56 (2H, m), 3.07(1H, m), 3.13(1H, m), 3.55 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.94(1H, m), 5.09 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44(1H, m), 5.90-6.03 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

- 5 実施例10: 6-[3, 6-ジヒドロキシ-3-(2-ジペンチルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

160mg (0.30mmol)の実施例3の工程Cで得られた化合物と、9
10 6 μ l (0.91mmol)のバレルアルデヒドを用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で53mg (26%)の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 670$ [M+H]⁺

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.95 (9H, m), 1.00-2.10 (25H, m), 2.25 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.09 (6H, m), 3.54 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.11
15 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90-6.10 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

- 実施例11: 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-メチルオクチルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1,
20 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

160mg (0.30mmol)の実施例3の工程Cで得られた化合物と、5
2 μ l (0.33mmol)のオクチルアルデヒドを用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法でN-オクチル化後これを単離することなしに、35%
25 ホルムアルデヒド溶液72 μ l (0.90mmol)を用いてN-メチル化し70mg (35%)の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 656$ [M+H]⁺

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.94 (3H, m), 0.99 (3H, m), 1.00-2.20 (25H, m), 2.28 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.54 (1H, m), 4.31

(1H, m), 4.95 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 6.00-6.20 (3 H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

5 実施例 12 : 6 - [3, 6 - ジヒドロキシ - 10 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 - (2 - ペンチルアミノエチル) - 4 - (ホスホノキシ) - 1, 7, 9 - デカトリエニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 5 - エチル - 2H - ピラン - 2 - オン

10 160 mg (0.30 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、38 μ l (0.36 mmol) のバレラルデヒドを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 84 mg (46%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 600$ [M+H]⁺

15 ¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.95 (6H, m), 1.05-2.10 (19H, m), 2.22 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90-6.20 (3 H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

20 実施例 13 : 6 - [3 - (2 - シクロペンチルアミノエチル) - 3, 6 - ジヒドロキシ - 10 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (ホスホノキシ) - 1, 7, 9 - デカトリエニル] - 5, 6 - ジヒドロ - 5 - エチル - 2H - ピラン - 2 - オン

160 mg (0.30 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、32 μ l (0.36 mmol) のシクロペンタノンを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 152 mg (84%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 598$ [M+H]⁺

25 ¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.96 (3H, m), 1.00-2.10 (21H, m), 2.21 (1H, m), 2.57 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.52 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.89 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90-6.20 (3H, m), 6.27 (2 H, m), 7.10 (1H, m)

実施例14: 6-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)-3,6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

- 5 160mg (0.30mmol)の実施例3の工程Cで得られた化合物と、38 μ l (0.36mmol)のシクロヘキサノンを用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で146mg (79%)の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 612$ $[M+H]^+$

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.00-2.10 (23H, m), 2.21 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.90-6.20 (3H, m), 6.27 (2H, m), 7.11 (1H, m)

- 15 実施例15: 6-[3,6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-メチルペンチルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

- 20 100mg (0.17mmol)の実施例12で得られた化合物と、20 μ l (0.25mmol)の35%ホルムアルデヒド溶液を用いて実施例3の工程Aに記載したのと同様の方法で80mg (78%)の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 614$ $[M+H]^+$

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.96 (6H, m), 1.00-2.10 (19H, m), 2.28 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.09 (3H, m), 3.31 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.43 (1H, m), 6.00-6.20 (3H, m), 6.27 (2H, m), 7.09 (1H, m)

実施例16: 6-[3,6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-ペンタン-3-イルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラ

ン-2-オン

160 mg (0.30 mmol) の実施例 12 で得られた化合物と、37 μ l (0.36 mmol) の 3-ペンタノンを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 141 mg (78%) の標記化合物を製造した。

5 マススペクトル (FAB-MS) : $m/z = 600$ [M+H]⁺

¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.98 (9H, m), 1.00-2.10 (17H, m), 2.25 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.54 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.90-6.20 (3H, m), 6.27 (2H, m), 7.08 (1H, m)

10

実施例 17 : 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-メチルイソプロピルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

15 114 mg (0.20 mmol) の実施例 9 で得られた化合物と、50 μ l (0.60 mmol) の 35%ホルムアルデヒド溶液を用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 95 mg (80%) の標記化合物を製造した。

マススペクトル (FAB-MS) : $m/z = 586$ [M+H]⁺

20 ¹H NMR (CD₃OD, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.00-1.81 (17H, m), 1.24 (3H, d, J=6.6Hz), 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 2.41 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.02 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.51 (2H, m), 4.27 (1H, m), 5.02 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.94-6.13 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.06 (1H, m)

25 実施例 18 : 6-[3-(2-ジブチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

130 mg (0.25 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、7

2 mg (1.0 mmol) のブチルアルデヒドを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 80 mg (50%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 642$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.95-1.02 (9H, m), 1.12-2.00 (28H, m), 2.29 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.11 (4H, m), 3.54 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.97-6.10 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

実施例 19 : 6- [3- [2- (1, 3-ジヒドロキシイソプロピルアミノエチル)] -3, 6-ジヒドロキシ-10- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (ホスホノキシ) -1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

53 mg (0.10 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、22 mg (0.12 mmol) のジヒドロキシアセトン (ダイマー) を用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 50 mg (80%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 604$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.00-2.00 (13H, m), 2.34 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.94-6.14 (3H, m), 6.27 (2H, m), 7.09 (1H, m)

実施例 20 : 6- [3- (2-ジエタノールアミノエチル) -3, 6-ジヒドロキシ-10- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -4- (ホスホノキシ) -1, 7, 9-デカトリエニル] -5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

160 mg (0.30 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、87 mg (0.73 mmol) のヒドロキシアセトアルデヒドを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 182 mg (98%) の標記化合物を製造し

た。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 618$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 1.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.10-1.94 (14H, m), 2.35 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.54 (1H, m),
 5 3.79 (4H, m), 4.30 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.09 (1H, m), 5.29 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.94-6.13 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.07 (1H, m)

実施例 21 : 6-[3, 6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-[2-(1-ピリジニウムイソプロピルア
 10 ミノエチル)]-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

62 mg (0.12 mmol) の実施例 3 の工程 C で得られた化合物と、87 mg (0.51 mmol) の 1-アセチルピリジニウムクロリドを用いて実施例 3 の工程 A に記載したのと同様の方法で 30 mg (39%) の標記化合物を製
 15 造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 650$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.93 (3H, m), 1.16 (3H, m), 1.00-1.91 (14H, m), 2.53 (2H, m), 2.60-2.91 (3H, m), 3.47 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.04 (1H, m), 5.29 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.91 (2H, m),
 20 6.00 (1H, m), 6.24 (2H, m), 7.07 (1H, m), 8.12 (2H, m), 8.59 (1H, m), 8.93 (2H, m)

実施例 22 : 6-[3, 6-ジヒドロキシー-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-(2-トリメチルアンモニウムエチル)-
 25 1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

190 mg (0.34 mmol) の実施例 3 で得られた化合物と、43 μl (0.68 mmol) のヨウ化メチルを 2 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物を高速液体ク

ロマトグラフィーで分取した。目的とするピークを集め、セップバックC18で脱酸処理後凍結乾燥し、80mg (41%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 572$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.95 (3H, m), 1.00-1.98 (14H, m), 2.25 (1H, m),
5 2.56 (2H, m), 3.10 (9H, s), 3.54 (2H, m), 4.25 (1H, m), 5.08 (2H, m), 5.26 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.90-6.10 (3H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

実施例23 : 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-(2-トリメチルアンモニウムエチル)-
10 1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

62mg (0.12mmol) の実施例3の工程Cで得られた化合物と、46 μl (0.84mmol) のヨウ化メチルを用いて実施例22に記載したのと同様の方法で40mg (58%) の標記化合物を製造した。

15

実施例24 : 6-[3-(2-アリルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

87mg (0.16mmol) の実施例3の工程Cで得られた化合物と、11
20 $1\mu\text{l}$ (1.28mmol) のアリルブロミド, 280 μl (1.60mmol) のジイソプロピルエチルアミンを8mlのメタノールに溶解し、50℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物を高速液体クロマトグラフィーで分取した。目的とするピークを集め、セップバックC18で脱酸処理後凍結乾燥し、6mg (7%) の標記化合物を製造した。

25 マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 570$ $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.95 (3H, m), 1.05-1.95 (13H, m), 2.26 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.63 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.42-5.54 (3H, m), 5.87-6.09 (4H, m), 6.27 (2H, m), 7.08 (1H, m)

実施例 25 : 6-[3-(2-ジアリルアミノエチル)-3,6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン

- 5 実施例 24 に記載したのと同様の方法で 22 mg (23%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 610$ $[M+H]^+$

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.95 (3H, m), 1.05-1.95 (14H, m), 2.06 (1H, m),
2.30 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.63-3.81 (4H, m), 4.
10 31 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.57-5.61
(4H, m), 5.91-6.06 (4H, m), 6.27 (2H, m), 7.08 (1H, m)

- 実施例 26 : 6-[3,6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-(2-トリアリルアンモニウムエチル)-1,7,9-デカトリエニル]-5,6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン
15

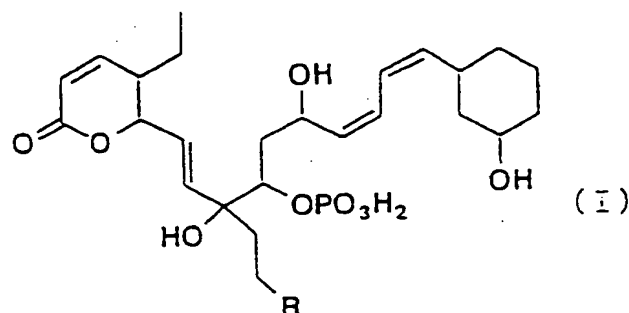
実施例 24 に記載したのと同様の方法で 20 mg (19%) の標記化合物を製造した。

マスペクトル (FAB-MS) : $m/z = 651$ $[M+H]^+$

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.96 (3H, m), 1.05-1.95 (12H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.57 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.93 (6H, m), 4.28 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.09 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.71-5.77 (6H, m), 5.99-6.08 (6H, m), 6.25 (2H, m), 7.08 (1H, m)

請求の範囲

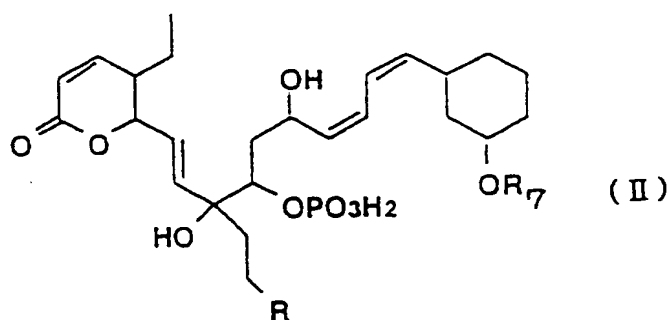
1. 一般式 (I) :



- [式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ を示す場合、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 と CHR_5R_6 はそれぞれ異なる基を示す。)を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

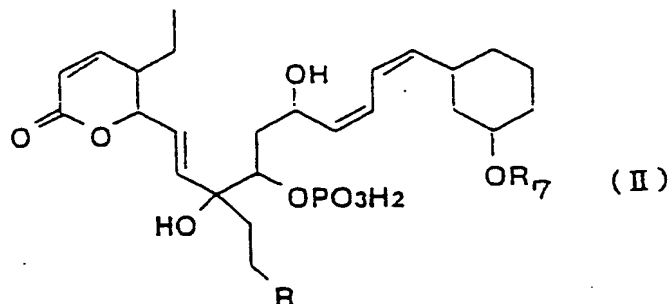
2. 一般式 (II) :



- [式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ を示す場合、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 と CHR_5R_6 はそれぞれ異なる基を示す。)を示し；そして R_7 はアシル基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

3. 一般式 (II) :



- [式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基

- により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、 R が $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ を示す場合、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 と CHR_5R_6 はそれぞれ異なる基を示す。)を示し;そして R_7 はブチリル基、イソブチリル基、イソバレリル基、2-メチルブチリル基、4-メチルバレリル基、シクロヘキサンカルボニル基、4-メチルヘキサノイル基、5-メチルヘキサノイル基、6-メチルヘプタノイル基、シクロヘキシルエチルカルボニル基、オクタノイル基、6-メチルオクタノイル基または7-メチルオクタノイル基を示す。]
- 5
- 10 で表される化合物またはその塩。
4. 上記一般式(I)において R が $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
5. 上記一般式(I)において R が $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
- 15 6. 上記一般式(I)において R が $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
7. 上記一般式(I)において R が $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
8. 上記一般式(I)において R が $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
- 20 9. 上記一般式(I)において R が $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ である請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。
10. 以下の化合物:
- 6-[3, 6-ジヒドロキシ-3-(2-ジメチルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノオキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 25 6-[3-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;

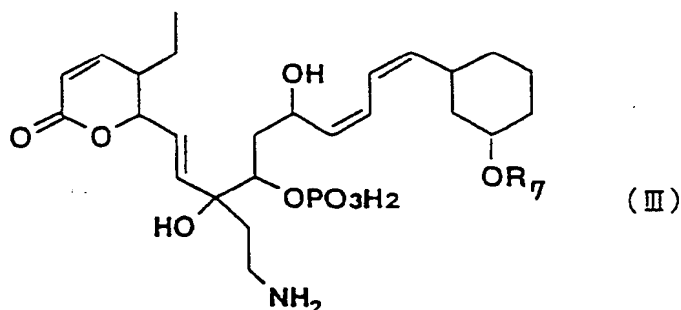
- 6-[3, 6-ジヒドロキシ-3-(2-ジプロピルアミノエチル)-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 5 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-イソプロピルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-ペンチルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 10 6-[3-(2-シクロペンチルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-[3-(2-シクロヘキシルアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 15 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-ペンタン-3-イル-アミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 20 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-(2-メチルイソプロピルアミノエチル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 25 6-[3-[2-(1, 3-ジヒドロキシイソプロピルアミノエチル)]-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカトリエニル]-5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
- 6-[3-(2-ジエタノールアミノエチル)-3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-1, 7, 9-デカ

トリエニル] - 5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;

6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-(2-トリメチルアンモニウムエチル)-1, 7, 9-デカトリエニル] - 5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;

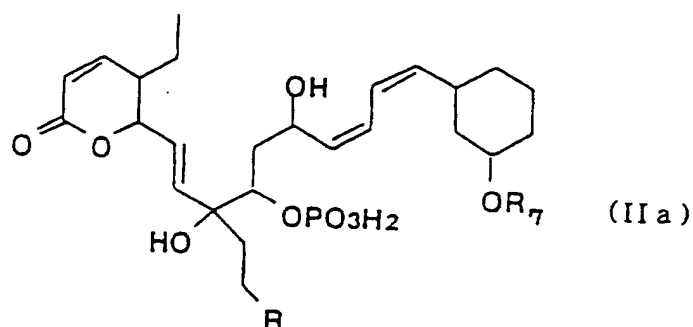
- 5 6-[3, 6-ジヒドロキシ-10-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(ホスホノキシ)-3-(2-トリアリルアンモニウムエチル)-1, 7, 9-デカトリエニル] - 5, 6-ジヒドロ-5-エチル-2H-ピラン-2-オン;
 からなる群より選ばれる請求項1記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

11. 一般式 (III) :



(式中、 R_7 はアシル基を示す。)

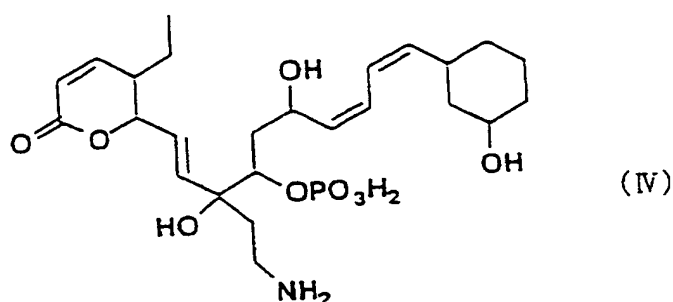
- で表される化合物の1つまたは混合物を、一般式 R_1COR_2 および/または R_3COR_4 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 R_1 と R_2 または R_3 と R_4 は一緒になってアルキレン基を形成していてもよい。ただし、 R_1COR_2 と R_3COR_4 は異なる。) のケトンまたはアルデヒドと還元剤の存在下に、還元的アルキル化反応を行うことによって、
 一般式 (IIa) :



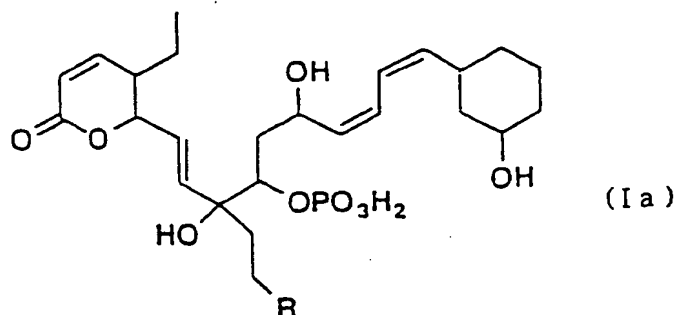
[式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ または $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ （ここで R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じである。）を示し；そして R_7 は前記と同じである。]

で表される化合物またはその塩を製造する方法。

12. 式 (IV) :



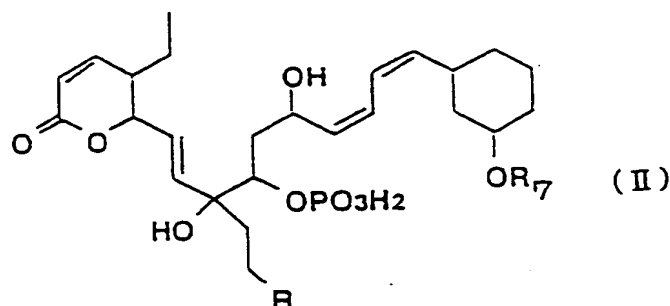
- 5 で表される化合物を、一般式 R_1COR_2 および/または R_3COR_4 （式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、
- 10 ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 R_1 と R_2 または R_3 と R_4 は一緒になってアルキレン基を形成していてもよい。ただし、 R_1COR_2 と R_3COR_4 は異なる。）のケトンまたはアルデヒドと還元剤の存在下に、還元的アルキル化反応を行うことによって、
- 一般式 (Ia) :



[式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ または $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ （ここで R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じである。）を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を製造する方法。

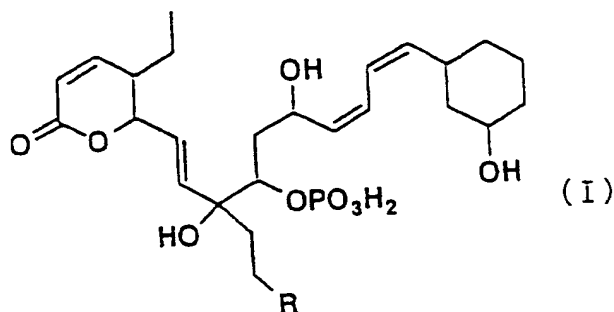
13. 一般式 (II) :



- 5 [式中、Rは基 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ （ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 または CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが $-\text{N}(\text{CHR}_1\text{R}_2)\text{CHR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)_2\text{CHR}_3\text{R}_4$ または $-\text{N}^+(\text{CHR}_1\text{R}_2)(\text{CHR}_3\text{R}_4)\text{CHR}_5\text{R}_6$ を示す場合、 CHR_1R_2 、 CHR_3R_4 と CHR_5R_6 はそれぞれ異なる基を示す。）を示し；そして R_7 はアシル基を示す。]
- 10
- 15

で表される化合物の1つまたは混合物を、加水分解酵素または塩基を用いて加水分解することによって、

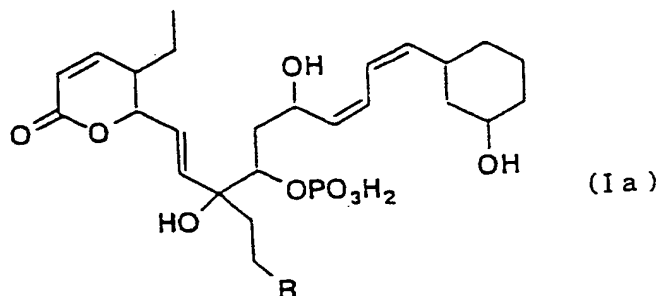
一般式 (I) :



(式中、Rは前記と同じである)

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を製造する方法。

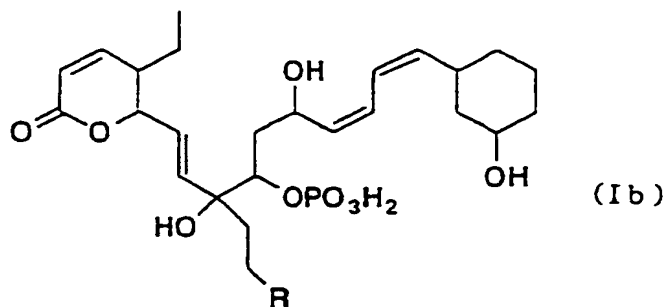
14. 一般式 (I a) :



[式中、Rは基-NHCHR₁R₂、-N(CHR₁R₂)₂または-N(CHR₁R₂)₂CHR₃R₄ (ここでR₁、R₂、R₃およびR₄は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、CHR₁R₂またはCHR₃R₄は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが-N(CHR₁R₂)CHR₃R₄を示す場合、CHR₁R₂とCHR₃R₄は異なる基を示す。)を示す。]

で表される化合物を、一般式R₁R₂CHX、R₃R₄CHXおよび/またはR₃R₄

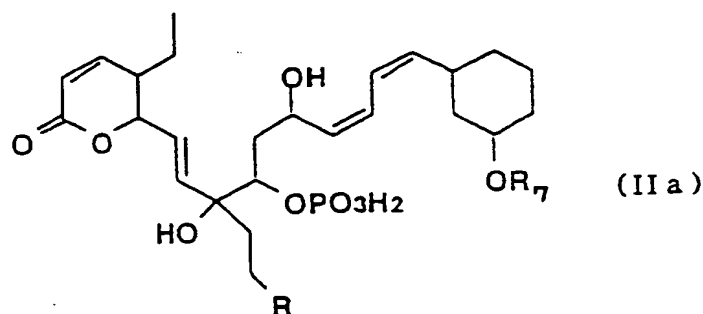
- CHX [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は同一または異なって、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じであり、 R_5 および R_6 は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_5R_6 は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、 R_1R_2CHX 、 R_3R_4CHX と R_5R_6CHX はそれぞれ異なり；そしてXはハロゲン原子を示す。] で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式 (I b) :



[式中、Rは基 $-N^+(CHR_1R_2)_3$ 、 $-N^+(CHR_1R_2)_2CHR_3R_4$ または $-N^+(CHR_1R_2)(CHR_3R_4)CHR_5R_6$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記と同じである。)を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を製造する方法。

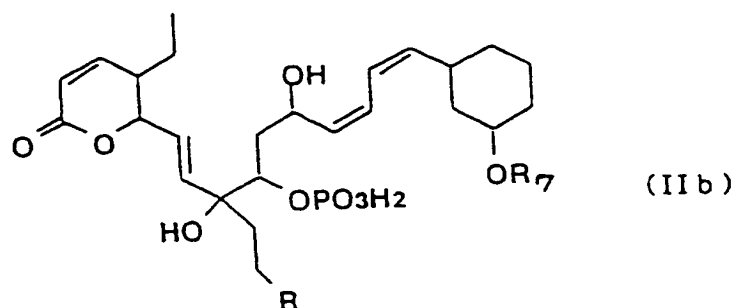
15. 一般式 (II a) :



- 15 [式中、Rは基 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-N(CHR_1R_2)_2$ または $-N(CHR_1R_2)CHR_3R_4$ (ここで R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一または異なって、水素原

子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、CHR₁R₂またはCHR₃R₄は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、Rが-N(CHR₁R₂)(CHR₃R₄)を示す場合、CHR₁R₂とCHR₃R₄は異なる基を示す。)を示し；そしてR₇はアシル基を示す。]

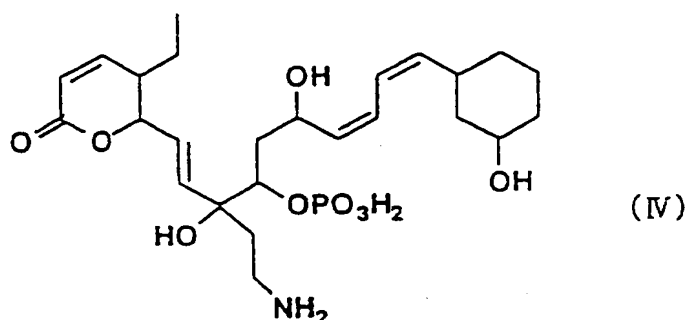
で表される化合物の1つまたは混合物を、一般式R₁R₂CHX、R₃R₄CHXおよび/またはR₅R₆CHX [式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は同一または異なって、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じであり、R₅およびR₆は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、CHR₅R₆は環状アルキル基を形成していてもよい。ただし、R₁R₂CHX、R₃R₄CHXとR₅R₆CHXはそれぞれ異なり；そしてXはハロゲン原子を示す。]で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式(IIb)



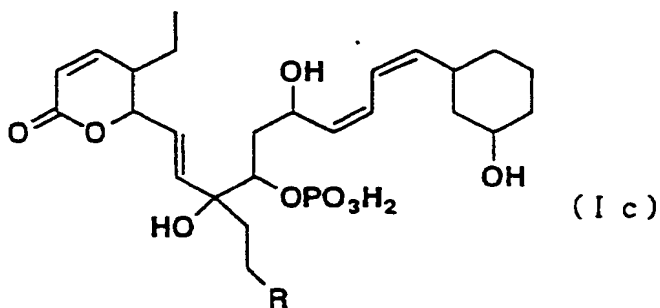
[式中、Rは基-N⁺(CHR₁R₂)₃、-N⁺(CHR₁R₂)₂CHR₃R₄または-N⁺(CHR₁R₂)(CHR₃R₄)CHR₅R₆(ここでR₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は前記と同じである。)を示し；そしてR₇はアシル基を示す。]

で表される化合物またはその塩を製造する方法。

16. 式 (IV) :



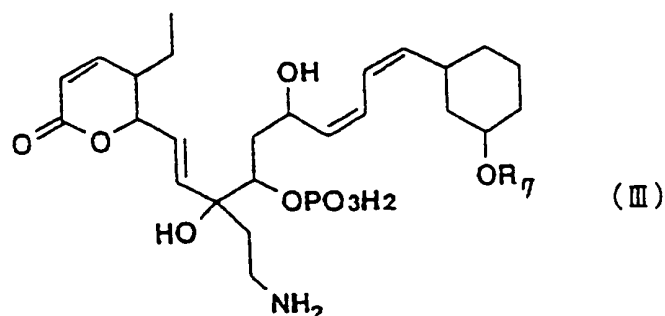
- 5 で表される化合物を、一般式 R_1R_2CHX (式中、 R_1 および R_2 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 は環状アルキル基を形成していてもよい。) で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式 (I c) :



- 10 [式中、 R は基 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-N(CHR_1R_2)_2$ または $-N^+(CHR_1R_2)_3$ (ここで R_1 および R_2 は前記と同じである。) を示す。]

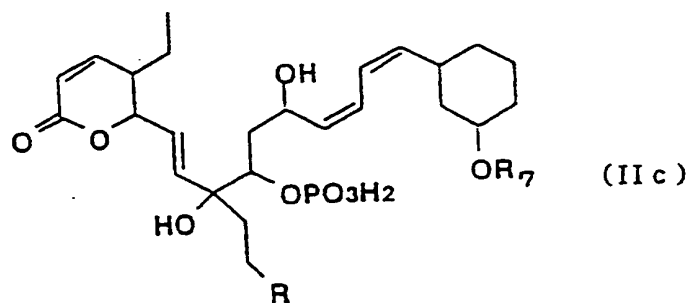
で表される化合物またはその薬理上許容される塩を製造する方法。

17. 一般式 (III) :



(式中、 R_7 はアシル基を示す。)

- で表される化合物の1つまたは混合物を、一般式 R_1R_2CHX (式中、 R_1 および R_2 は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基、またはアルキル基、アルケニル基、アリール基もしくはアラルキル基がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルアシルオキシ基、低級アルキルアシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基および複素環基からなる群より選ばれた1またはそれ以上の置換基により置換された基を示し、また、 CHR_1R_2 は環状アルキル基を形成していてもよい。) で表される化合物とアミノ基の求核置換反応を行うことによって、一般式 (II c) :



- [式中、 R は基 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-N(CHR_1R_2)_2$ または $-N^+(CHR_1R_2)_3$ (ここで R_1 および R_2 は前記と同じである。) を示し； R_7 はアシル基を示す。]

で表される化合物またはその塩を製造する方法。

18. 請求項1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする血小板減少症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07F9/655, A61K31/665

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07F9/655, A61K31/665

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-2886, A (Sankyo Co., Ltd.), January 6, 1995 (06. 01. 95), Claim & EP, 622372, A1 & AU, 9459323, A1 & CA, 2121735, A & US, 5409912, A	1 - 18
A	JP, 5-213758, A (Sankyo Co., Ltd.), August 24, 1993 (24. 08. 93), Claim (Family: none)	1 - 18
A	JP, 5-221867, A (Sankyo Co., Ltd.), August 31, 1993 (31. 08. 93), Claim (Family: none)	1 - 18
A	JP, 5-1082, A (Sankyo Co., Ltd.), January 8, 1993 (08. 01. 93), Claim (Family: none)	1 - 18
P,A	JP, 8-41087, A (Sankyo Co., Ltd.), February 13, 1996 (13. 02. 96), Claim (Family: none)	1 - 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 10, 1997 (10. 01. 97)

Date of mailing of the international search report

January 21, 1997 (21. 01. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	Shibata Tomoyuki and ten others, "Preparation of Leustroducsin H and the Structure-activity Relationship of Its Derivatives", The Journal of Antibiotics, December 1995 (12. 1995), Vol. 48, No. 12, pages 1518 to 1520, particularly refer to Fig. 1	1 - 18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C 07 F 9/655, A 61 K 31/665

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C 07 F 9/655, A 61 K 31/665

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-2886, A (三共株式会社), 6. 1月. 1995 (06. 01. 95), 特許請求の範囲 & EP, 622372, A1 & AU, 9459323, A1 & CA, 2121735, A & US, 5409912, A	1-18
A	JP, 5-213758, A (三共株式会社), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 01. 97

国際調査報告の発送日

21.01.97.

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山本 昌広

4H

9280

電話番号 03-3581-1101 内線 3444

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. 5-221867, A (三共株式会社), 31. 8月. 1993 (31. 08. 93), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18
A	JP. 5-1082, A (三共株式会社), 8. 1月. 1993 (08. 01. 93), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18
P, A	JP. 8-41087, A (三共株式会社), 13. 2月. 1996 (13. 02. 96), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18
P, A	SHIBATA TOMOYUKI 外10名, 'Preparation of Leustroducsin H and the Structure-activity Relationship of Its Derivatives', The Journal of Antibiotics. 12月. 1995 (12. 1995), 第48巻, 第12号, 第1518-1520頁, 特に Fig.1 参照	1-18

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)